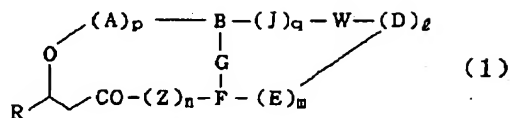




## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)

## 【化1】



(式中、Rは炭素数5～20の直鎖状もしくは有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状もしくは有枝鎖状のアルコキシメチル基を示し、A、D、EおよびJはそれぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ピペリジン-4-カルボン酸、ホモプロリン、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ノルバリン、ノルロイシン、 $\alpha$ - $\alpha$ -ブチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、アゼチジン-2-カルボン酸、3-(3-ピリジル)アラニン、(3-N-メチル)ピペリジルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、 $\beta$ -シクロヘキシルアラニン、 $\beta$ - $\alpha$ -ブチルアラニン、9-アントラセニルアラニン、 $\alpha$ -メチルアラニンおよび2-アミノブタン酸から選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル体を示し、BおよびFは同一または異なってシステイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、ヒドロキシリシンまたはセリンから選ばれるアミノ酸残基を示し、Gはジスルフィド結合、アミド結合またはエステル結合を示し、Wはアスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基を示し、Zはアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンから選ばれるアミノ酸残基を示し、l、m、n、pおよびqはそれぞれ独立して0または1を示す。但し結合Gはアミノ酸残基BおよびFにそれぞれ含まれるチオール基、カルボキシル基、水酸基またはアミノ基が相互に結合して形成されるものであり、上記アミノ酸残基における遊離のアミノ基、カルボキシル基、水酸基、メルカプト基または $\omega$ -カルバミド基が存在する場合はそれらの基の保護基としてペプチド化学で通常用いられる基でそれぞれ保護されているとしてもよく、そして、上記A、B、D、E、F、J、WおよびZにおけるアミノ酸残基がリシン、ヒドロキシリシン、グルタミン酸またはアスパラギン酸である場合は、それらのアミノ酸の $\alpha$ -または $\omega$ -位のアミノ基またはカルボキシル基で隣接するアミノ酸とペプチド結合を形成することができる。)で示される二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 前記一般式(1)において、A、J、D、およびEがそれぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシ

ン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、アスパラギン酸およびグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル体である請求項1に記載の二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 前記一般式(1)において、Bがシステイン残基、Jがロイシン、アラニン、 $\beta$ - $\alpha$ -ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Dがバリンまたはアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Eがロイシン、イソロイシン、アラニン、 $\beta$ - $\alpha$ -ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Fがシステイン残基、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基、そしてZがアスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミンまたはアスパラギンから選ばれるアミノ酸残基であり、Gがジスルフィド結合であり、l、mおよびnが0または1であり、pが0であり、qが1であり、そしてRが炭素数6～12の直鎖状または有枝鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である請求項1および2記載の二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 前記一般式(1)において、Aがイソロイシン、ロイシン、アラニン、 $\beta$ - $\alpha$ -ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Bがシステイン残基、Dがバリンまたはアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Eがロイシン、イソロイシン、アラニン、 $\beta$ - $\alpha$ -ブチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Fがシステイン残基、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基、そしてZがアスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミンまたはアスパラギンから選ばれるアミノ酸残基であり、Gがジスルフィド結合であり、l、mおよびnが0または1であり、pが1であり、qが0であり、そしてRが炭素数6～12の直鎖状または有枝鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である請求項1および2記載の二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】 請求項1～4に記載の二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【請求項6】 請求項5記載の医薬が、アポリipoprotein E産生促進薬である医薬。

【請求項7】 請求項5記載の医薬が、神経損傷治療薬である医薬。

【請求項8】 請求項5記載の医薬が、痴呆症治療薬である医薬。

【請求項9】 請求項5記載の医薬が、高脂血症治療薬である医薬。

【発明の詳細な説明】

3

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、二環式デブシペプチドおよびこれを有効成分とする医薬に関する。本発明の二環式デブシペプチドは、アポリポプロテインEの産生促進作用を有する。アポリポプロテインEは神経損傷の修復作用を有するので、本発明の二環式デブシペプチドは、神経損傷治療薬、特に痴呆症治療薬として有用であり、さらに高脂血症の治療薬としても有用である。

【0002】

【従来の技術】老人性痴呆症の治療薬として、脳循環代謝改善薬が主として使用されているが、これらの薬物は、老人性痴呆症の原因と考えられている中枢神経系の崩壊には何ら改善作用を示さない。その結果痴呆の中核的症狀というべき記憶障害や計算能力障害に対しても何ら改善作用を示さない。他方、アポリポプロテインEは、損傷し回復しつつある神経系部位で高レベルで発現することが報告されており（例えば、M. J. Igualius et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 83:1125 (1986) 参照）、神経系の修復に重要な役割を担うであろうことが示唆されている。

【0003】さらに最近、アポリポプロテインEをヒトの家族性高コレステロール血症ホモ接合体のモデル動物であるWHHLウサギに静脈投与すると、血漿コレステロール濃度の著明な減少が認められることが報告され（Y amada, et. al., Proceeding of National Academy Science USA, Vol. 86, pp665-669, 1989）、また、マウス肝臓にラットアポリポプロテインEの遺伝子を導入してアポリポプロテインEを大量に発現させると、血漿コレステロールとトリグリセリドが顕著に低下することが報告された（Shimano, H. et. al., Journal of Clinical Investigation, Vol. 90, pp2084-2091, 1992）。これらの報告で明らかになったように、血漿アポリポプロテインE濃度を上昇させることは、高脂血症、特に今までの薬剤では治療が困難だとされてきた家族性高コレステロール血症ホモ接合体の治療法として極めて有効とされている。

【0004】

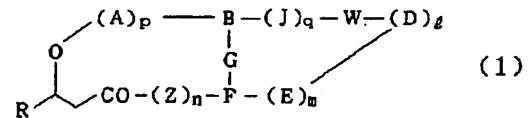
【発明が解決しようとする課題】上記したところから、新しいタイプの老人性痴呆症の治療薬として、脳循環代謝改善薬以外の神経系の修復、成長を促進し、中枢神経の崩壊を抑制する薬物が求められている。また高脂血症、特に今までの薬剤では治療が困難だとされてきた家族性高コレステロール血症ホモ接合体の治療法として血漿アポリポプロテインE濃度を上昇させる薬物の解明も求められているところである。かかる状況下において、本発明者らはアポリポプロテインEの産生を促進する薬物を提供すべく鋭意研究の結果、ある種の二環式デブシペプチドがこれらの作用を有することを見いだして、本発明を完成するに至ったのである。

【0005】

4

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式（1）

【化2】



（式中、Rは炭素数5～20の直鎖状もしくは有枝鎖状のアルキル基または炭素数5～15の直鎖状もしくは有枝鎖状のアルコキシメチル基を示し、A、D、EおよびJはそれぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、ヒドロキシリシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、ピペリジン-4-カルボン酸、ホモプロリン、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、ノルバリン、ノルロイシン、 $\alpha$ -t-ブチルグリシン、シクロヘキシルグリシン、アゼチジン-2-カルボン酸、3-(3-ピリジル)アラニン、(3-N-メチル)ピペリジルアラニン、3-(2-ナフチル)アラニン、 $\beta$ -シクロヘキシルアラニン、 $\beta$ -t-ブチルアラニン、9-アントラセニルアラニン、 $\alpha$ -メチルアラニン、および2-アミノブタン酸から選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル体を示し、BおよびFは同一または異なってシステイン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リシン、ヒドロキシリシンまたはセリンから選ばれるアミノ酸残基を示し、Gはジスルフィド結合、アミド結合またはエステル結合を示し、Wはアスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基を示し、Zはアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸およびグルタミンから選ばれるアミノ酸残基を示し、l、m、n、pおよびqはそれぞれ独立して0または1を示す。但し、結合Gはアミノ酸残基BおよびFにそれぞれ含まれるチオール基、カルボニル基、水酸基またはアミノ基が相互に結合して形成されるものであり、上記アミノ酸残基における遊離のアミノ基、カルボキシル基、水酸基、メルカプト基または $\omega$ -カルバミド基が存在する場合はそれらの基の保護基としてペプチド化学で通常用いられる基でそれぞれ保護されていてもよく、そして、上記A、B、D、E、F、J、WおよびZにおけるアミノ酸残基がリシン、ヒドロキシリシン、グルタミン酸またはアスパラギン酸である場合は、それらのアミノ酸の $\alpha$ -または $\omega$ -位のアミノ基またはカルボキシル基で隣接するアミノ酸とペプチド結合を形成することができる。）で示される二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0006】本発明は特に先の一般式（1）において、A、J、D、およびEがそれぞれ独立して、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、リシン、アルギニン、システイン、メチオニン、フ

5

フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、アスパラギン酸およびグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基またはこれらアミノ酸残基のN-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル体である二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0007】本発明の好ましい化合物は、前記一般式

(1)において、Bがシステイン残基、Jがロイシン、アラニン、β-トープチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Dがバリンまたはアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Eがロイシン残基、イソロイシン、アラニン、β-トープチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Fがシステイン残基、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基、そしてZがアスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミンまたはアスパラギンから選ばれるアミノ酸残基であり、Gがジスルフィド結合であり、l、m、およびnが0または1であり、pが0であり、qが1であり、そしてRが炭素数6~12の直鎖状または有枝鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である二環状デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩である。

【0008】本発明の好ましい他の化合物は、前記一般式(1)において、Aがイソロイシン、ロイシン、アラニン、β-トープチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Bがシステイン残基、Dがバリンまたはアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Eがロイシン、イソロイシン、アラニン、β-トープチルアラニン、バリンまたはフェニルアラニンから選ばれるアミノ酸残基、Fがシステイン残基、Wがアスパラギン酸またはグルタミン酸から選ばれるアミノ酸残基、そしてZがアスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミンまたはアスパラギンから選ばれるアミノ酸残基であり、Gがジスルフィド結合で連結であり、l、mおよびnが0または1であり、pが1であり、qが0であり、そしてRが炭素数6~12の直鎖状または有枝鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基である二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩に関する。前記一般式において、nは1であり、p+q=1であることが好ましい。

【0009】また本発明は、上記した二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする医薬に関する。また本発明は上記した二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とするアポリポプロテインE産生促進薬に関する。また本発明は、上記した二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする神経損傷治療薬に関する。また本発明は、上記した二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする痴呆症治療薬に関する。また本発明は上記した二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を有効成

6

分とする高脂血症治療薬に関する。上記した本発明の式(1)を有する二環式デブシペプチドを構成する上記アミノ酸はL-体またはD-体のいずれであってもよいが、A、D、J、W、およびZのアミノ酸はL-体が好ましく、BおよびEのアミノ酸はD-体であるのが好ましい。

【0010】本発明の前記一般式(1)で示される二環式デブシペプチドの好ましい例として、Rが炭素数6~12の直鎖状のアルキル若しくはアルコキシメチル基であり、l、m、n、pおよびqは0または1(但しp+q=1)であり、そして

B=Cys, J=Leu, W=Asp, D=Ala, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Ala, W=Asp, D=Val, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Leu, W=Asp, D=Val, E=Ile, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Leu, W=Asp, D=Val, E=Ala, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Leu, W=Asp, D=Val, E=Ala, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Leu, W=Asp, D=Val, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ile, B=Cys, W=Asp, D=Ala, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ile, B=Cys, W=Asp, D=Val, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ala, B=Cys, W=Asp, D=Val, E=Ile, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ile, B=Cys, W=Asp, D=Val, E=Ala, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Leu, W=Glu, D=Ala, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Ala, W=Glu, D=Val, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Leu, W=Glu, D=Val, E=Ile, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Cys, J=Leu, W=Glu, D=Val, E=Ala, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ile, B=Cys, W=Glu, D=Ala, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ile, B=Cys, W=Glu, D=Val, E=Leu, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ala, B=Cys, W=Glu, D=Val, E=Ile, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ala, B=Cys, W=Glu, D=Val, E=Ala, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: A=Ile, B=Cys, W=Glu, D=Val, E=Ala, F=Cys, Z=Gln, G=S-Sの化合物: B=Ser, J=Leu, W=Asp, D=Ala, E=Leu, F=Glu, Z=Gln, G=O-COの化合物: B=Ser, J=Ala, W=Asp, D=Val, E=Leu, F=Glu, Z=Gln, G=O-COの化合物: B=Ser, J=Leu, W=Asp, D=Val, E=Ile, F=Glu, Z=Gln, G=O-COの化合物: B=Ser, J=Leu, W=Asp, D=Val, E=Ala, F=Glu, Z=Gln, G=O-COの化合物: B=Ser, J=Leu, W=Asp, D=Val, E=Ala, F=Glu, Z=Gln, G=O-COの化合物: A=Ile, B=Ser, W=Asp, D=Ala, E=Leu, F=Glu, Z=Gln, G=O-COの化合物: A=Ile,

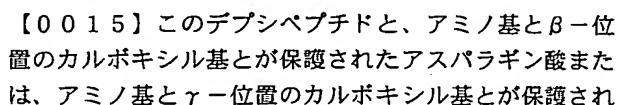
8

20

30

40

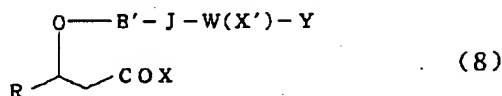
50



9

たグルタミン酸を縮合させて、一般式(8)

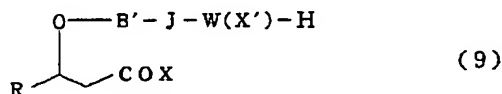
【化9】



(式中、X' はアスパラギン酸のβ-位置のカルボキシル基またはグルタミン酸のγ-位置のカルボキシル基の保護基であり、B'、J、W、X、YおよびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

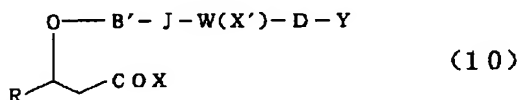
【0016】このデブシペプチドのアミノ基の保護基Y 10を脱離して、一般式(9)

【化10】



(式中、B'、J、W、X、X' およびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、このデブシペプチドと、α-位のアミノ基が保護されたアミノ酸Y-D-OHを縮合させて、一般式(10)

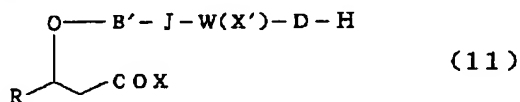
【化11】



(式中、B'、J、W、D、Y、X、X' およびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

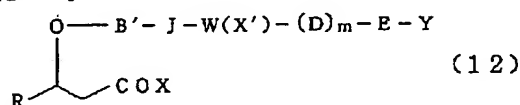
【0017】このデブシペプチドのアミノ基の保護基Yを脱離して、一般式(11)

【化12】



(式中、B'、J、W、D、X、X' およびRは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、このデブシペプチドと、α-位のアミノ基が保護されたアミノ酸Y-E-OHを縮合させるか、または上記アミノ酸残基Dの結合工程を経ないで一般式(9)のデブシペプチドと上記アミノ酸Y-E-OHを縮合させて、一般式(12)

【化13】

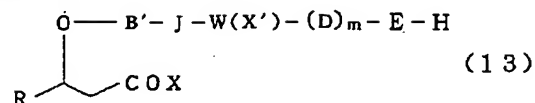


(式中、B'、J、W、D、E、Y、X、X'、およびRは上記の意味を有し、mは0または1を示す)で示されるデブシペプチドとし、

【0018】このデブシペプチドのアミノ基の保護基Yを脱離して、一般式(13)

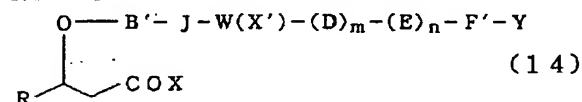
10

【化14】



(式中、B'、J、W、D、E、X、X'、Rおよびmは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、このデブシペプチドと、Fのα-位のアミノ基および側鎖のアミノ基、カルボキシル基、水酸基またはメルカプト基が保護されたアミノ酸Y-F'-OHを縮合させるか、または上記アミノ酸残基Eの結合工程を経ないで一般式(11)または一般式(9)のデブシペプチドと、上記アミノ酸Y-F'-OHを縮合させて、一般式(14)

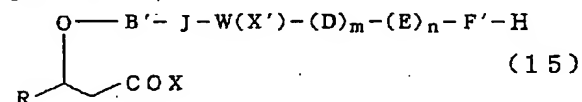
【化15】



20 (式中、B'、J、W、D、E、F'、Y、X、X'、Rおよびmは上記の意味を有し、nは0または1を示す)で示されるデブシペプチドとし、

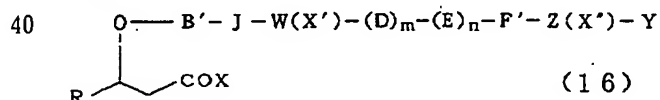
【0019】このデブシペプチドのアミノ基の保護基Yを脱離して、一般式(15)

【化16】



30 (式中、B'、J、W、D、E、F'、X、X'、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、このデブシペプチドと、アミノ基とβ-位置のカルボキシル基とが保護されたアスパラギン酸、アミノ基とβ-位置のカルバミド基が保護されたアスパラギン、アミノ基とγ-位置のカルボキシル基とが保護されたグルタミン酸、またはアミノ基とγ-位置のカルバミド基が保護されたグルタミン等を縮合させて、一般式(16)

【化17】



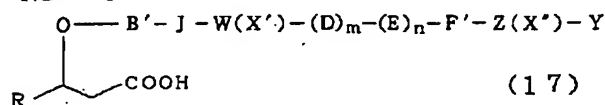
(式中、X'' はアスパラギン酸のβ-位置のカルボキシル基またはグルタミン酸のγ-位置のカルボキシル基、アスパラギンのβ-位置のカルバミド基またはグルタミンのγ-位置のカルバミド基の保護基であり、B'、J、W、D、E、F'、Z、X、X'、Y、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、

50

11

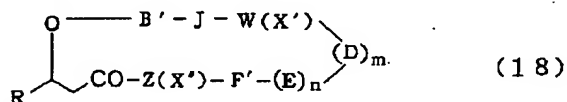
【0020】このデブシペプチドのカルボキシル基の保護基Xを脱離し、一般式(17)

【化18】



(式中、B'、J、W、D、E、F'、Z、X'、X''、Y、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドとし、このデブシペプチドのアスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸またはグルタミンのアミノ基の保護基を脱離し、その後自己縮合させて、一般式(18)

【化19】

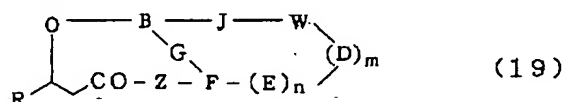


(式中、B'、J、W、D、E、F'、Z、X'、X''、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示される環状デブシペプチドとし、

【0021】そして、B'とF'がシステインである環状デブシペプチドの場合には、酸化剤、例えば酸性ヨウ素溶液などを用いて、二つのシステインの間にジスルフィド結合を形成させ、B'がセリンで、F'がグルタミン酸またはアスパラギン酸の場合、またはB'がグルタミン酸またはアスパラギン酸でF'がセリンの場合には、側鎖のカルボキシル基および水酸基の保護基を脱離した後、酸性触媒と処理するか、ジシクロヘキシルカルボジイミドなどと処理することにより、エステル結合を形成させ、またB'がグルタミン酸またはアスパラギン酸でF'がリシンである場合、またはB'がリシンでF'がグルタミン酸またはアスパラギン酸である場合には、側鎖のアミノ基およびカルボキシル基の保護基を脱離した後、脱水反応によるアミド基形成反応によってアミド結合を形成させ、二環式デブシペプチドとすることができる。

【0022】次いでこの環状デブシペプチドのWおよびZの保護基を脱離して一般式(19)

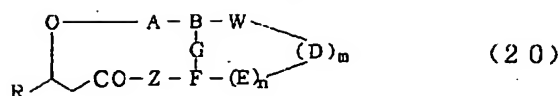
【化20】



(式中、B、J、W、D、E、F、Z、R、mおよびnは上記の意味を有し、Gはジスルフィド結合、エステル結合またはアミド結合を示す)で示される二環式デブシペプチドを得ることができる。また、前記一般式(1)において、p=1、q=0である式(20)

【化21】

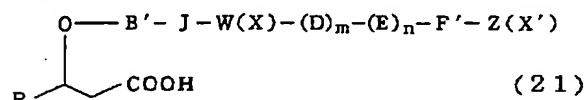
12



(式中、A、B、W、D、E、F、Z、G、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示される二環式デブシペプチドも上記の合成法に準じて得ることができる。

【0023】また、固相合成等により得られた式(21)

【化22】



(式中、B'、J、W、D、E、F'、Z、X、X'、R、mおよびnは上記の意味を有する)で示されるデブシペプチドを自己縮合することによって本発明の二環式デブシペプチドを得ることもできる。

【0024】上記した二環式デブシペプチドの製造法は、典型的な製造方法を例示しただけのもので、このものを製造する方法としては種々の変法が可能であって、例えば一般式(18)の環状デブシペプチドを上記したペプチド合成の常法に従ってアミノ酸を1個ずつ段階的に縮合して製造する他に、あらかじめ合成したいいくつかのオリゴペプチドを縮合させ次いで自己縮合する方法によって製造することができる。上記した本発明の二環式デブシペプチドを得るための合成工程には、ペプチド合成において採用される慣用方法のいずれを用いることもできる。例えば、ペプチド結合を形成するための方法としては、縮合剤法、アジド法、酸無水物法、活性エステル法、酸化還元法および酵素法などが挙げられる。

【0025】縮合剤法を用いてペプチド合成を行う場合は、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(以下、「DCC」という)、または1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、すなわち水溶性カルボジイミド(以下、「WSC I」という)、O-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート(以下、「TBTU」という)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(以下、「BOP」という)O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,2,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(以下、「HATU」という)等を用いることが好ましい。また、同時に、ラセミ化を抑制するために通常用いられる添加剤、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(以下、「HOBt」という)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(以下「HOAt」という)、N-ヒドロキシ-5-ノルボネン-2,3-ジカルボジイミド等を加えることも好ましい。

【0026】また、アジド法で用いられる主な縮合剤と



13

しては、ジフェニルリン酸アジド（以下、「DPPA」という）が挙げられる。なお、縮合反応を行う前に、通常公知の手段によって当該縮合反応に関与しないカルボキシル基、アミノ基、水酸基、メルカプト基およびω-カルバミド基等へ保護手段を施すことが好ましい。この場合、保護手段に用いる保護基としては、例えば、アミノ基の保護基としてはt-ブトキシカルボニル（以下、「Boc」という）基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基または9-フルオレニルメトキシカルボニル（以下、「Fmoc」という）基等が、また、カルボキシル基の保護基としてはベンジルオキシ（以下、「OBzl」という）基またはt-ブトキシ（以下、「OtBu」という）基等が、末端カルバミド基の保護基としては、4,4-ジメトキシベンズヒドリル（以下、「Mbh」という）基またはトリチル（以下、「Trit」という）基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、OBzl基、OtBu基等があげられる。メルカプト基の保護基としてはベンジル（以下、「Bn」という）基、Trit基、アセタミドメチル（以下、「Acm」という）基等が挙げられる。

【0027】本発明の二環式デブシペプチドの製造工程における保護基の脱離反応は、ペプチド結合に影響を与えずに保護基を脱離できるものが必要であり、用いる保護基の種類に応じて適宜選択すればよい。前記の各ペプチド合成に用いる溶媒としては、例えば、無水または含水のクロロホルム、ジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド（以下、「DMF」という）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジオキサン、テトラヒドロフラン（以下、「THF」という）、ジメトキシエタン、アセトニトリルなどが挙げられ、必要に応じて2種以上の溶媒を合わせて用いても良い。また、この縮合反応は通常の場合と同様に、約-20～50℃の範囲で行われる。また、ペプチド合成は、液相法および固相法のいずれによっても製造でき、更にカラム法、バッチ法のいずれを用いてもよい。

【0028】本発明に用いる二環式デブシペプチドは、それ自体公知の方法で、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等の金属塩、アンモニウム塩、あるいはトリエチルアミン塩等の有機アミンとの塩など、薬理学的に許容されうる塩を形成させることができ、これらの薬理学的に許容されうる塩も本発明のアポリポプロテインE産生促進剤として用いることができる。上記した本発明の一般式(1)で示される二環式デブシペプチドの合成に用いられる出発原料の一般式(2)の3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の具体例としては、3-ヒドロキシーカプリン酸、3-ヒドロキシーラウリン酸、3-ヒドロキシーミリスチン酸などがあげられる。この3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体はD-体、L-体またはラセミ体のいずれでもよい。

【0029】本発明の二環式デブシペプチドはアポリポ

14

プロテインE産生細胞であるHep G 2細胞に対してアポリポプロテインE産生を強力に促進することから、神経損傷治療剤として有用であり、また抗痴呆剤として有用である。さらには、その神経損傷治療作用により、末梢神経障害、例えば糖尿病性神経障害、ビタミンB群（B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>12</sub>等）の欠乏による末梢神経障害などの治療に有用である。また、本発明の二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩はアポリポプロテインEを強力に促進するので、高脂血症薬として有用である。

【0030】本発明の二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容し得る塩は種々の投与形態の製剤とすることができる。すなわち、この製剤は経口投与剤としては例えば、錠剤、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、顆粒剤、散剤のような固形製剤、および溶液、エマルジョンまたは懸濁液のような液体製剤などがあげられる。また、非経口投与の剤型としては注射剤、坐剤などがあげられる。これらの製剤の調製にあたっては製剤化のための慣用の添加剤、例えば賦形剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調整剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することができる。添加剤としては、例えばデンプン、白糖、果糖、乳糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビトール、沈降性炭酸カルシウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストリン、ゼラチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

【0031】本発明の二環式デブシペプチドを液剤、注射剤として用いるときは、有効成分である二環式デブシペプチドまたはその薬理学的に許容される塩を慣用の希釈剤中に溶解または懸濁して用いることができる。希釈剤としては、生理食塩水、リンゲル液、ブドウ糖水溶液、アルコール類、脂肪酸エステル類、グリコール類、グリセリン、動植物由来の油脂、パラフィン類などが含まれる。また、これらの製剤は、通常の方法で製造することができる。そして通常の臨床投与量として、成人一人1日当たり経口の場合、0.5～5000mgの範囲で用いられる。さらに好ましくは5～500mgの範囲で用いられる。また、成人一人1日あたり非経口の場合は0.05～5000mgの範囲で用いられる。

【0032】

【実施例】次に本発明の二環式デブシペプチドの製造方法の具体例を合成例として、本発明の二環式デブシペプチドのアポリポプロテインE産生促進作用についての効果例を試験例として、また本発明の二環式デブシペプチドを有効成分とする製剤についての具体例を製剤例として説明することにする。以下の実施例において、デブシペプチドおよび二環式デブシペプチドを構成するアミノ酸がD体である場合についてはその旨を特記することとし、かかる特記のない場合はアミノ酸はL体であるもの



15

16

とする。

## 【0033】合成例 1

【化23】



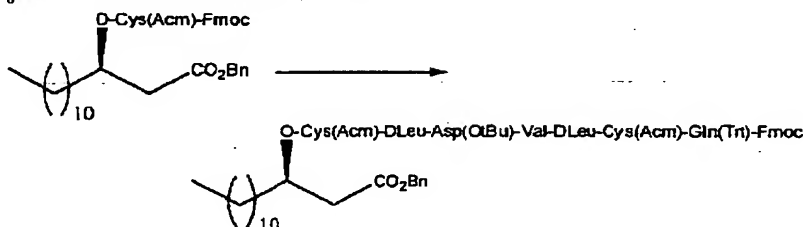
アルコール (1.32 g)、Fmoc-Cys(Acm) (1.80 g)、DMAP (34 mg) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に氷冷下 DCC (1.22 g) を加えた。反応液を氷冷下 2 時間、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾別した後、溶媒を留去し、酢酸エチルと 10% クエン酸水溶液を加えた。分液して得られた有機層を水、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的のエステルを 2.88 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CHCl<sub>3</sub>) 7.76 (d, J=7.3Hz, 2H), 7.61

(t, J=6.3Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.27-7.37 (m, 7H), 6.43 (br s, 1H), 5.76 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.43 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.40-4.53 (m, 1H), 4.35 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.24 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.86 (dd, J=6.6, 15Hz, 1H), 2.68 (dd, J=7.6, 16Hz, 1H), 2.62 (dd, J=4.9, 16Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.51-1.73 (m, 2H), 1.06-1.38 (m, 18H), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H)

## 【0034】合成例 2

【化24】



合成例 1 で得られたエステル (2.85 g) の DMF (39 mL) 溶液にジエチルアミン (3.9 mL) を加えた。この反応液を室温で 1 時間攪拌後、溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製しアミンを 1.40 g 得た。

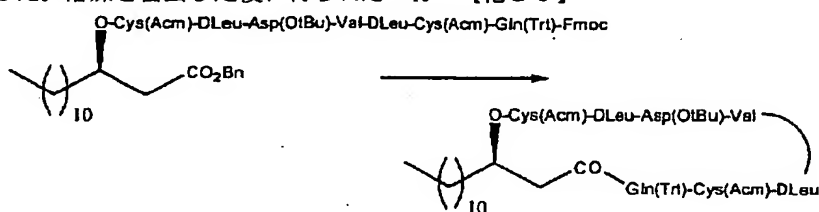
【0035】得られたアミン (0.53 g)、Fmoc-Gln(Trt)-Cys(Acm)-DLeu-Val-Asp(OtBu)-DLeu-OH (1.33 g) および HOBt (0.14 g) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に氷冷下 WSCI (0.20 g) を加えた。得られた反応液を氷冷下で 2 時間、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルムと 10% クエン酸水溶液を加えた。分液して得られた有機層を水、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順番に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた

粗生成物をクロロホルム-エーテルで結晶化して目的のベンジルエステルを 1.31 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.51 (s, 1H), 8.43-8.47 (m, 2H), 8.40 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.26 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (t, J=6.3Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.3Hz, 2H), 7.14-7.36 (m, 22H), 5.07 (s, 2H), 5.02-5.13 (m, 1H), 4.50-4.65 (m, 2H), 4.28-4.47 (m, 4H), 4.09-4.27 (m, 7H), 3.96-4.05 (m, 1H), 2.94 (d, J=4.9, 14Hz, 1H), 2.84 (dd, J=4.9, 14Hz, 1H), 2.77 (dd, J=8.5, 14Hz, 1H), 2.57-2.71 (m, 4H), 2.25-2.39 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.10-1.99 (m, 30H), 0.66-0.88 (m, 21H)

## 【0036】合成例 3

【化25】



合成例 2 で得られたベンジルエステル (1.20 g) と 10% パラジウム炭素 (5 g) のメタノール-DMF 懸濁液を水素雰囲気下室温で一時間反応させた。反応後、パラジウム炭素を濾別した後、溶媒を留去し、カルボン

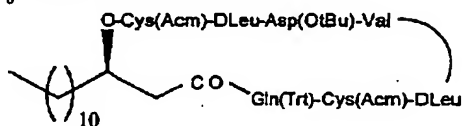
酸を得た。

【0037】得られたカルボン酸を DMF の 20% ピペリジン溶液 (15 mL) に溶解させ 30 分攪拌した。溶媒を留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムク

17

ロマトグラフィーで精製しアミノカルボン酸を0.64 g 得た。得られたアミノカルボン酸のDMF (600 mL) 溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL)、HOAt (0.18 g)、HATU (0.50 g) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を留去した後、酢酸エチルと5%硫酸水素カリウム水溶液を加えた。分液して得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的の化合物を0.44 g 得た。

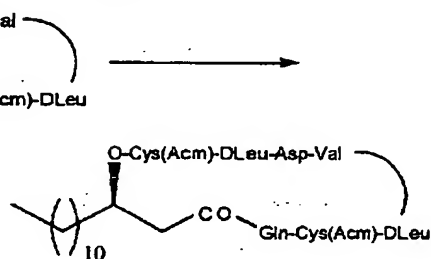
<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 8.90 (s, 1H), 8.13 (d, J=8.



18

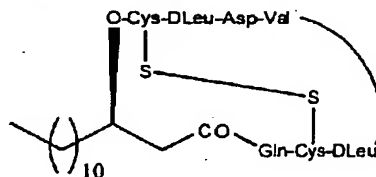
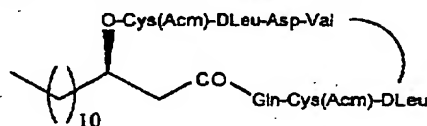
8Hz, 1H), 7.99 (t, J=6.3Hz, 1H), 7.63 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.13-7.38 (m, 16H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.08-5.15 (m, 1H), 4.86-4.96 (m, 1H), 4.55-4.64 (m, 2H), 4.38-4.53 (m, 3H), 3.97-4.18 (m, 4H), 3.84-3.92 (m, 1H), 3.22-3.42 (m, 2H), 3.06-3.18 (m, 2H), 2.52-2.81 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 2H), 1.99 (2s, 6H), 1.10-2.22 (m, 30H), 1.44 (s, 9H), 0.81-1.10 (m, 21H)

10 【0038】 合成例4  
【化26】



合成例3で得られた化合物のTFA溶液 (10 mL) を室温で30分攪拌した。溶媒を留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的

20 の化合物を0.28 g 得た。  
【0039】  
【化27】



得られた化合物 (50 mg) を80%メタノール (50 mL) に溶解し、これをメタノール (50 mL) と6M塩酸 (20 mL) およびヨウ素溶液 (ヨウ素380 mgをメタノール7.5 mLに溶解したもの) の混合溶液中に、氷冷下滴下して加えた。氷冷下10分間攪拌した後、アスコルビン酸水溶液 (アスコルビン酸400 mg/100 mL) をヨウ素の色が消えるまで滴下して加えた。メタノールを除いた後、クロロホルムの10%メタノール溶液で2回抽出した。得られた抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた粗生成物をエーテルで結晶化して目的の二環式デブシペプチド (化合物1) を23 mg 得た。

MS (M<sup>+</sup>); 998

<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>) 12.2 (s, 1H), 8.82 (d, J=9.3Hz, 1H), 8.60 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.48 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.17 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.90-5.01 (m, 1H), 4.53-4.66 (m, 1H), 3.97-4.51

(m, 4H), 3.51-3.64 (m, 2H), 2.57-3.06 (m, 6H), 1.99-2.18 (m, 3H), 1.69-1.96 (m, 3H), 1.34-1.68 (m, 7H), 1.10-1.22 (m, 18H), 0.67-0.95 (m, 21H)

【0040】 試験例 1

以下に合成例4によって得られた化合物1がHep G2細胞において、アポリポrotein E産生促進作用を有することを、試験方法とともに記す。まず、Hep G2細胞 1×10<sup>5</sup>個/ml [ダルベッコ変法イーグル培地 (日水製薬社製; 以後「D-MEM培地」と呼ぶ) に10%の牛胎児血清を加えたものに懸濁] を24穴組織培養用プレートに1 mlずつ注入し、37℃で炭酸ガス5%および空気95%の混合ガス雰囲気下で3日間培養した。その後培地をピペッターにて除去し、新たにD-MEM培地1 mlを加え、再び、37℃で炭酸ガス5%および空気95%の混合ガス雰囲気下で1日培養した後に培地をピペッターにて除去し、新たにD-MEM培地0.5 mlで3回洗浄した。新たなD-MEM培地1 mlを加え、さらに本発明の二環式デブシペプチドである化合物1を表3に示す濃度でメタノールに溶解したメタノール溶液10 μl

19

を加え、さらに37℃で7時間培養し、培養液とした。培養液中に生成したアポリポプロテインEを定量した。アポリポプロテインEの定量法は以下に示すエンザイムイムノアッセイ法により行った。なお、エンザイムイムノアッセイ法で使用した緩衝液の組成を以下の表1に示す。なお、PBSとはリン酸緩衝液を、PBS-TはTw

表 1

PBS (pH 7.2)	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.2 g
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	2.9 g
	NaCl	8.0 g
	KCl	0.2 g
	蒸留水	適量
全量		1000ml
PBS-T (pH 7.2)	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.2 g
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	2.9 g
	NaCl	8.0 g
	KCl	0.2 g
	Tween 20	0.5 g
	蒸留水	適量
全量		1000ml
ブロッキング液 (pH 7.2)	Block Ace	250ml
	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.2 g
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·12H <sub>2</sub> O	2.9 g
	NaCl	8.0 g
	KCl	0.2 g
	蒸留水	適量
全量		1000ml

【0042】マウス抗ヒトアポリポプロテインEモノクローナル抗体（仏国BYOSIS, S.A.社製）を0.05M炭酸水素ナトリウム水溶液（pH 9.5）に5μg/mlの濃度で溶解した。この50μlをマイクロプレートに分注し、4℃で16時間静置した。PBS 300μlで3回洗浄後、ブロッキング液300μlを加え、37℃で2時間静置した。再びPBS 300μlで3回洗浄し、前記の培養液1を50μl加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300μlで3回洗浄後、ヤギ抗アポリポプロテインEポリクローナル抗体（米国ケミコン社製）の3000倍希釈液（10% Block Ace水溶液）50μlを加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300μlで3回洗浄し、ペルオキシダーゼ標識抗ヤギIgGポリクローナル抗体（英国バインディングサイト社製）の5000倍希釈液（10% Block Ace水溶液）を加え、室温で2時間静置した。PBS-T 300μlで5回洗浄後、発色液〔組成：0.1Mクエン酸カリウム（pH 4.5）1ml、30%過酸化水素水0.4μl、オルトフェニレンジア

20

min 20を添加したリン酸緩衝液を示し、ブロッキング液は大日本製薬社製の乳タンパク質由来の免疫ブロック剤「Block Ace」を含むリン酸緩衝液である。

【0041】

【表1】

ミン1mg）100μlを加え、そのまま2分間放置した。2N硫酸100μlを加え反応を止め、650nmを対照としたときの490nmの吸光度を測定した。市販のアポリポプロテインE（米国ケミコン社製）を標品とした場合の検量線より培養液1～6のアポリポプロテインEの絶対量を求めた。

【0043】本発明の二環式デブシペプチドのメタノール溶液の代わりに単にメタノールを加えた以外はこの試験例の操作と同一の操作を行い、アポリポプロテインE量を測定し、これをコントロールとした。各サンプルの相対アポリポプロテインE量はこれとコントロールを100とした時の相対値（%）で表した。表2に示すように、本発明の化合物1は、1ないし5μMでアポリポプロテインEの産生量を強力に促進する活性を有することが認められた。

【0044】

【表2】

表 2

化合物	濃度 (μM)	相対アポリポプロテインE量 (%)
1	1	1.96
	5	230

以上の結果より、本発明の二環式デブシペプチドは、He 50 p G 2細胞のアポリポプロテインEの産生を低濃度で強

21

力に促進することから、新しいタイプの神経損傷治療薬、抗痴呆薬としてまた、高脂血症の治療薬として有用

(製剤例)

(製剤例1) 錠剤(1錠)

化合物1	
けい酸マグネシウム	
乳糖	
ヒドロキシプロピルセルロース	
ステアリン酸マグネシウム	
植物硬化油	

化合物1、けい酸マグネシウム及び乳糖を混合し、これをヒドロキシプロピルセルロースを溶解したアルコール液で練合し、次いで適当な粒度に造粒し、乾燥、整粒後さらにステアリン酸マグネシウム及び植物硬化油を添加混合し均一な顆粒とする。次いでロータリー式打錠機により直径7.0mm、重量150mgおよび硬度6kgの錠剤を調製した。

【0046】(製剤例2) 顆粒剤

化合物1	10mg
酸化マグネシウム	40mg
りん酸水素カルシウム	38mg
乳糖	10mg
ヒドロキシプロピルセルロース	20mg

上記処方例中ヒドロキシプロピルセルロースを除いた各原料を均一に混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースを溶解したアルコール溶液を加えて練合した後押出造粒機により造粒し、乾燥して顆粒を得た。この顆粒を整粒して12メッシュの篩を通過し48メッシュの篩上に残留するものを顆粒剤とした。

【0047】

(製剤例3) シロップ剤

化合物1	1.000g
白糖	30.000g
D-ソルビトール 70w/v%	25.000g
パラオキシ安息香酸エチル	0.030g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.015g
香料	0.200g
グリセリン	0.150g
96%エタノール	0.500g
精製水	適量
全量	100ml

白糖、D-ソルビトール70w/v%、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル及び化合物1を

22

である。

【0045】

化合物1	20mg
けい酸マグネシウム	20mg
乳糖	98.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	7.5mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
植物硬化油	3mg
計	150mg

精製水(温水)60gに溶解した。冷却後香料を溶解したグリセリン及び96%エタノールの溶液を加えた。次にこの混合物に精製水を加えて100mlにした。

【0048】

(製剤例4) 注射液

化合物1ナトリウム塩	10.0mg
塩化ナトリウム	81.0mg
炭酸水素ナトリウム	8.40mg
注射用蒸留水	適量
全量	10.0ml

炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム及びこの化合物1のナトリウム塩を蒸留水に加えて溶解し、全量を10.0mlとした。

【0049】

(製剤例5) 坐剤

化合物1	2g
マクロゴール4000	20g
グリセリン	78g
全量	100g

30

化合物1にグリセリンを加えて溶解した。そこへ、マクロゴール4000を加えて加温し溶解後、坐剤型に注入して冷却固化し1個あたり1.5gの坐剤を製造した。

【0050】

40

【本発明の効果】本発明の二環式デブシペプチドは、アポリポプロテインE産生促進作用を有する。アポリポプロテインEは神経損傷の修復作用を有するので、神経損傷治療薬、特に抗痴呆薬として有用であり、また、アポリポプロテインEはコレステロールおよびトリグリセリドの血中濃度を低下させる作用を有するので本発明のデブシペプチドは高脂血症の治療薬として有用である。

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

A 6 1 K 38/00

C 0 7 K 11/00

F I

C 0 7 K 11/00

A 6 1 K 37/02

(72) 発明者 川村 恒二

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 平本 茂

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 保田 織恵

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 木下 宣祐

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 真貝 明子

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 高須 雅子

埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡5丁目3番1号

日清製粉株式会社創薬研究所内